

(5)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 103/76
C 07 c, 103/28
C 07 c, 149/42
A 61 k, 27/00

(2)

Deutsche Kl.:

12 q, 34
12 q, 6/02
30 h, 2/36

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2248 596

Aktenzeichen: P 22 48 596.7

Anmeldetag: 4. Oktober 1972

Offenlegungstag: 12. April 1973

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 5. Oktober 1971

14. Dezember 1971

(33)

Land: Großbritannien

(31)

Aktenzeichen: 46291-71

58100-71

(54)

Bezeichnung: Neue Derivate der Aminoisophtalsäure

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,
Ballerup (Dänemark)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Reitstötter, J., Prof. Dipl.-Ing. Dipl.-Chem. Dr. phil. Dr. techn.;
Bünte, W., Dr.-Ing.; Löscher, K. G., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Feit, Peter Werner, Dr., Gentofte;
Bruun, Herta, Dr., Graested (Dänemark)

DT 2248 596

PATENTANWÄLTE
PROF.DR.DR.J.REITSTÖTTER
DR.ING. W. BÜNTE
DR. K. G. LÖSCH
D-8 MÜNCHEN 43, BAUERNSTR. 44
POSTFACH 780

2248596

4/12 288

Løvens kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab, Ballerup;
Dänemark.

~~Neue chemische Verbindungen~~

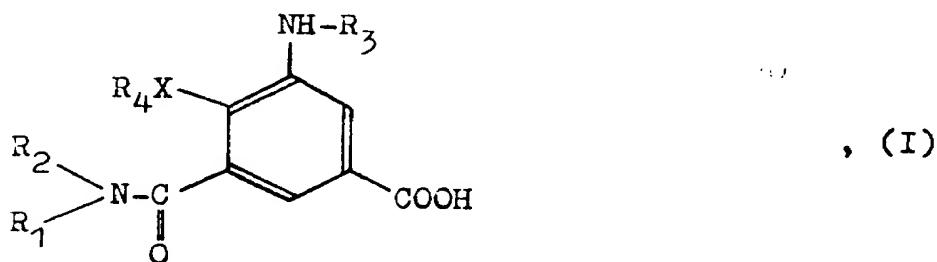
Neue Derivate der Aminoisophthalsäure +

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die sich von 5-Aminoisophthalsäure (3-Amino-5-carboxybenzoësäure) ableiten, Salze und Ester dieser Verbindungen sowie Verfahren zur Herstellung dieser neuen Verbindungen. Die Verbindungen haben die allgemeine Formel

- 1 -

X Geändert gemäß Eingabe
eingegangen am 13.11.79

309815/1248



in der X -O-, -S- oder -NH- und R₁ Wasserstoff oder eine aliphatische Gruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R₂ und R₃ gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Gruppen mit einem bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine aryl- oder heterocyclisch-substituierte aliphatische Gruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, wobei R₂ auch für Wasserstoff stehen kann, und R₄ einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest bedeutet.

Insbesondere kann eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppe z.B. von einer Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- oder einer tert.Butylgruppe, einer der verschiedenen isomeren Pentyl- oder Hexylgruppen, einer Alkenyl- oder Alkinylgruppe, z.B. einer Vinyl-, Allyl- oder Propargylgruppe, gebildet sein. In den aromatisch oder heterocyclisch substituierten aliphatischen Gruppen kann der aromatische Teil der Gruppe ein mono- oder bicyclischer Arylrest, z.B. eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, der heterocyclische Teil des Restes eine mono- oder bicyclische Gruppe sein, die ein oder mehrere Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatome als Ringglieder enthält, wie z.B. eine 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, 2- oder 3-Furyl- oder -Thienylgruppe, eine Thiazolyl-, Imidazolyl- oder Benzimidazolylgruppe und die entsprechenden

309845/1248

den hydrierten Ringsysteme, und der aliphatische Teil dieser Reste kann ein bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Als Beispiele für solche aromatisch oder heterocyclisch substituierte aliphatische Gruppen sind Benzyl-, 1- oder 2-Phenäthyl-, 1- oder 2-Naphthylmethyl-, Furylmethyl- und die entsprechenden Äthyl-, Propyl- und Butylgruppen zu nennen. Die Salze der beim Verfahren gemäß der Erfindung erhaltenen Verbindungen sind pharmazeutisch annehmbare Salze, wie Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze, das Ammoniumsalz oder organische Aminsalze, z.B. Mono-, Di- oder Trialkylaminsalze, Mono-, Di- oder Trialkanolaminsalze oder cyclische Aminsalze.

Die Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere Ester mit niederen Alkanolen, z.B. Methanol oder Äthanol, den verschiedenen Isomeren von Propanolen und Butanolen, und substituierten Alkanolen, wie Cyanmethanol, oder Arylniederalkanolen, z.B. Benzylalkohol oder Phenyläthanol.

Die oben erwähnten Reste R_1 bis R_4 können ferner auch durch Hydroxyl-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Halogenatome, vorzugsweise Fluor-, Chlor- oder Bromatome, oder durch Halogenalkylgruppen, z.B. eine Trifluormethylgruppe, substituiert sein.

Wenn hier und im folgenden die Bezeichnung "nieder" verwendet wird, dann steht diese Bezeichnung für eine Gruppe mit einem bis 6 Kohlenstoffatomen.

Bekanntlich weisen viele Sulfamylbenzoësäurederivate eine diuretische Wirksamkeit auf. Es wurde bisher allgemein angenommen, daß die diuretische und saluretische Aktivität dieser Benzoësäurederivate eng mit der Anwesenheit von mindestens

- 3 -
309815/1248

4

einer Sulfonamidgruppe verbunden ist. Es ist daher sehr überraschend, daß die 5-Aminoisophthalsäurederivate gemäß der Erfindung eine ausgesprochene diuretische und saluretische Wirksamkeit unter raschem Einsetzen der Wirkung und bei einem hohen elektrolytischen Ausscheidungsspiegel aufweisen. Das Fehlen der Sulfonamidgruppe im Zusammenhang mit einer sehr niedrigen Toxizität macht die erfindungsgemäßen Verbindungen von einem therapeutischen Gesichtspunkt aus betrachtet für die Behandlung von verschiedenen Arten von ödematischen und Hypertensionszuständen, bei welchen eine Beseitigung einer übermäßigen Retension von Wasser und Salz erwünscht ist, z.B. im Zusammenhang mit Herz- und Nierenerkrankungen, besonders wertvoll.

Die gegenständlichen Verbindungen sind auch in solchen Fällen wertvoll, in welchen eine allergische Reaktion gegen Sulfonamid-Diuretika eine Verwendung dieser zuletzt erwähnten Verbindungen verhindert.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind nach oraler, enteraler oder parenteraler Verabreichung wirksam und werden vorzugsweise in Form von Tabletten, Pillen, Dragées oder Kapseln mit einem Gehalt an der freien Säure oder deren Salzen mit atoxischen Basen, sowie den Estern oder Amiden der Säure, in Mischung mit Trägern und/oder Zusatzstoffen verschrieben.

Es können pharmazeutische organische oder anorganische, feste oder flüssige Trägerstoffe, die für eine orale, enterale oder parenterale Verabreichung geeignet sind, zur Fertigstellung von Zusammensetzungen, welche die gegenständlichen Verbindungen enthalten, verwendet werden. Als Trägerstoffe sind Gelatine,

Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche und tierische Fette und Öle, Klebegummi, Polyalkylenglykol und andere bekannte Träger für Medikamente geeignet.

Die Zusammensetzungen können ferner andere therapeutisch wirksame Verbindungen, die z.B. für die Behandlung von Ödemen und Hypertension eingesetzt werden, neben den bekannten Zusatzstoffen enthalten. Als solche andere Verbindungen kommen z.B. Veratrum- oder Rauwolfiaalkaloide, wie Reserpin, Rescinnamin oder Protoveratrin, oder synthetische blutdrucksenkende Verbindungen, z.B. Hydralazin, oder andere Diuretika und Saluretika, wie die bekannten Benzothiadiazine, z.B. Hydroflumethiazid, Bendrofumethiazid u.dgl., in Betracht. Ferner können für die Herstellung der Zusammensetzungen auch Diuretika, die kaliumsparend sind, wie Triamterene, verwendet werden. Für manche Zwecke kann es wünschenswert sein, kleine Mengen von Carboanhydrase-Inhibitoren oder Aldosteron-Antagonisten, z.B. Spironolacton, zuzusetzen.

Salze, die in Wasser löslich sind, können vorteilhaft in Form von Injektionen verabreicht werden. Die pharmazeutischen Mischungen sind für die Behandlung von ödematischen Erscheinungen, z.B. Herz-, Leber-, Nieren-, Lungen- und Gehirnödemen oder ödematischen Zuständen während der Schwangerschaft, und von pathologischen Erscheinungsformen, die eine abnormale Retension der Körperelektrolyte hervorrufen, sowie für die Behandlung von erhöhtem Blutdruck geeignet.

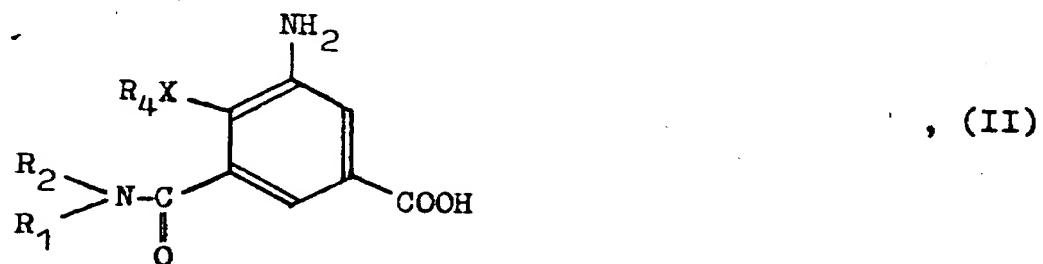
Die parenteralen Zusammensetzungen sind insbesondere für die Behandlung von solchen Zuständen geeignet, bei welchen eine rasche Entwässerung erwünscht ist, wie beispielsweise bei einer Intensivtherapie im Falle von Lungenödemen. Bei der kontinuier-

- 5 -
309815/1248

lichen Behandlung von Patienten, die beispielsweise an einer Hypertension leiden, können Tabletten oder Kapseln auf Grund der verlängerten Wirkung, die erhalten wird, wenn die Droge oral, insbesondere in Form von Tabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, verabreicht wird, die geeignete Form der anzuwendenden pharmazeutischen Zubereitung darstellen.

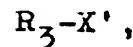
Bei der Behandlung von Herzfehlern und Hypertension können solche Tabletten vorteilhaft andere aktive Stoffe, wie sie oben angeführt wurden, enthalten.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auf verschiedene Weise erhalten werden. Bei einer Ausführungsform wird eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R₁, R₂ und R₄ die oben angeführte Bedeutung haben, oder ein Ester dieser Verbindung alkyliert, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Diese Alkylierung kann durch Umsetzung mit einem Alkylierungsmittel der Formel



in der R₃ wie oben definiert ist und X' ein Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Hydroxyl-, Hydroxysulfonyloxygruppe, eine R₃-Oxysulfonyloxygruppe oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, bewirkt werden. Die Umsetzung kann in

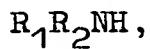
einem alkoholischen Lösungsmittel erfolgen, in welchem Fall gleichzeitig der entsprechende Ester der Verbindung der allgemeinen Formel I gebildet werden kann. Gewünschtenfalls können die Ester auf an sich bekannte Weise zu den entsprechenden freien Säuren hydrolysiert werden und umgekehrt.

Gegebenenfalls kann der R_3 -Substituent auch durch einen bekannten reduktiven Alkylierungsprozeß mit Hilfe des geeigneten Aldehyds eingeführt werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Verbindungen dadurch erhalten werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_3 , R_4 und X wie oben definiert sind und -COY ein reaktionsfähiges Derivat einer Carboxylgruppe, vorzugsweise eine niedere Alkylestergruppe, darstellt, oder ein Ester dieser Verbindung mit einem Amin der Formel

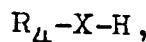


in der R_1 und R_2 die oben angeführte Bedeutung haben, umgesetzt wird.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II sind neue Verbindungen. Bei einem Verfahren zur Herstellung dieser neuen Verbindungen wird 4-Chlorisophthsäure als Ausgangsmaterial verwendet. Durch Nitrieren dieser Verbindung wird eine Nitrogruppe in 5-Stellung eingeführt. Nach Veresterung der beiden freien Carboxylgruppen wird durch Umsetzung mit einer Verbindung der

309815/1248

Formel

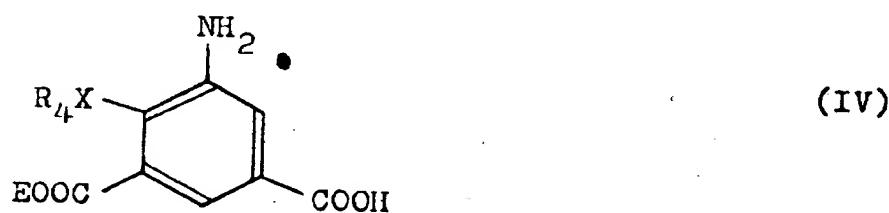


in der R_4 und X wie oben definiert sind, das Chloratom in 4-Stellung durch die R_4X -Gruppe ersetzt, wobei ein Alkyl-4- R_4X -5-nitroisophthalat erhalten wird.

Die R_4X -Gruppe kann auf gleiche Weise auch in die entsprechenden freien Säuren eingeführt werden, worauf gegebenenfalls eine Veresterung erfolgt.

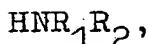
Hierauf wird die Nitrogruppe auf bekannte Weise zu einer Aminogruppe reduziert, wobei ein Alkyl-4- R_4X -5-aminoisophthalat erhalten wird. Als geeignete Reduktionsmittel können eine katalytische Reduktion, z.B. mit einem Palladium-Kohle-Katalysator unter schwach alkalischen Bedingungen, oder Ferrosulfat in Ammoniumhydroxyd erwähnt werden, doch können auch andere bekannte Verfahren gleich gut angewandt werden. In dem Falle, in dem die freien Isophthalsäurederivate erhalten werden, werden diese auf bekannte Weise in die gewünschten entsprechenden Diester übergeführt.

Durch eine teilweise Verseifung mit Hilfe von z.B. der berechneten Menge von Alkalihydroxyd in Äthanol wird der Ester teilweise verseift, wobei eine 4- R_4X -3-Amino-5-carbalkoxybenzoesäure der allgemeinen Formel



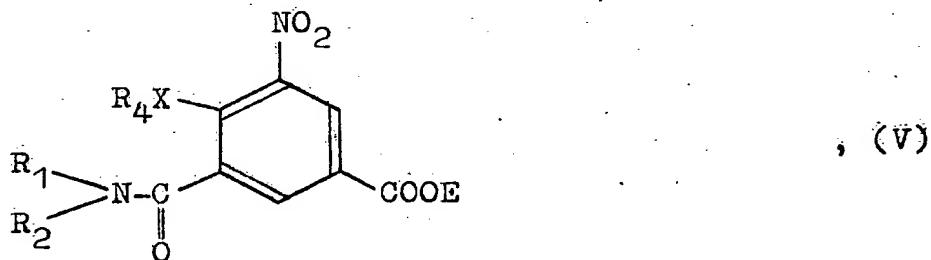
erhalten wird, in der R_4 und X die oben angeführte Bedeutung haben und die -COOE-Gruppe eine Estergruppe, vorzugsweise eine Alkylestergruppe, darstellt.

Durch Umsetzung mit einem Amin der Formel



in der R_1 und R_2 wie oben definiert sind, werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten, die, wie dies oben beschrieben ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I alkiliert werden.

Bei einer anderen Methode zur Herstellung des Ausgangsmaterials der allgemeinen Formel II kann ein auf die oben angeführte Weise erhaltenes Alkyl-4- R_4X -5-nitroisophthalat mit z.B. der berechneten Menge eines Alkalihydroxyds einem partiellen Verseifungsprozeß unterworfen werden, wobei ein Alkyl-4- R_4X -5-carboxy-3-nitrobenzoat erhalten wird. Diese Verbindung kann durch Umsetzung mit z.B. Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid übergeführt werden, das dann mit einem Amin der Formel HNR_1R_2 umgesetzt wird, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 , X und -COOE die oben angeführte Bedeutung haben, erhalten wird. Die Verbindung der allgemeinen Formel V wird dann zur entsprechenden Säure verseift, in der die Nitrogruppe

auf bekannte Weise reduziert wird, wobei das Ausgangsmaterial gemäß der allgemeinen Formel II erhalten wird.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III werden aus einer 4-R₄X-5-Aminoisophthalsäure oder deren Estern, wobei diese Verbindungen auf die oben angeführte Weise gewonnen wurden, durch Alkylierungsverfahren, die den oben erwähnten ähnlich sind, Veresterungs- und/oder Verseifungsverfahren, die in willkürlicher Reihenfolge durchgeführt werden können, erhalten. Gewünschtenfalls wird eine freie Carboxylgruppe in 3-Stellung in der letzten Stufe mit Hilfe bekannter Verfahren in die -COY-Gruppe übergeführt.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele, die in keiner Weise einschränkend aufzufassen sind und aus welchen Einzelheiten der verschiedenen Ausführungsformen ersichtlich sind, näher erläutert.

Beispiel 1: 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure.

A) 4-Chlor-5-nitroisophthalsäure.

Einer Mischung von 190 ml konz. Schwefelsäure ($d = 1,8$) und 123 ml konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) wird unter Rühren im Verlauf von 1 h eine Lösung von 69 g 4-Chlorisophthalsäure in 690 ml warmer konz. Schwefelsäure ($d = 1,8$) zugesetzt. Dann wird die Temperatur auf 110° C erhöht und die Reaktionsmischung weitere 6 h gerührt. Nach Kühlen wird die Mischung in Eiswasser gegossen und der Niederschlag abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol und Trocknen wird 4-Chlor-5-nitroisophthalsäure mit Fp: 276 - 277,5° C erhalten.

B) Diäthyl-4-chlor-5-nitroisophthalat.

Eine Lösung von 123 g 4-Chlor-5-nitroisophthalsäure in 1200 ml trockenem Äthanol wird mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Während des Einströmens des Chlorwasserstoffgases wird die Reaktionsmischung erwärmen gelassen. Nach Stehenlassen über einen Zeitraum von 5 h wird das Lösungsmittel durch Abdampfen im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum bei 0,5 mm Hg destilliert, wobei Diäthyl-4-chlor-5-nitroisophthalat (Kp. 175° C) erhalten wird.

C) Diäthyl-4-anilino-5-nitroisophthalat.

Eine Mischung von 55 g Diäthyl-4-chlor-5-nitroisophthalat, 51 g Anilin und 180 ml Wasser wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die wässrige Schicht abdekantiert und das ölige Diäthyl-4-anilino-5-nitroisophthalat in 300 ml siedendem 50 %igem wässrigerem Äthanol gelöst und unter Rühren durch Kühlung kristallisiert. Nach Abtrennung und Umkristallisieren aus 96 %igem Äthanol und Trocknen hat die Verbindung einen Ep. von 90 bis 91° C.

D) Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat.

Einer warmen Lösung von 113 g Diäthyl-4-anilino-5-nitroisophthalat in 500 ml 99,9 %igem Äthanol werden 20 g einer Lösung von Kaliumhydroxyd (88 %) in 200 ml 90 %igem wässrigerem Äthanol tropfenweise unter Rühren im Verlauf von 2 h zugesetzt. Dann wird die Reaktionsmischung unter Rühren eine h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen in einem Kühlschrank wird das ausgefallene Kaliumsalz von Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat

abgesaugt, mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet.

Das rohe Kaliumsalz wird in 2100 ml siedendem Wasser gelöst und nach Filtrieren wird die Säure durch Zusatz von 150 ml Essigsäure ausgefällt. Die Säure wird durch Absaugen abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Fp. 273 - 274° C (Zers.).

E) Äthyl-4-anilino-5-chlorcarbonyl-3-nitrobenzoat.

Eine Mischung von 20 g Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat und 36 g (22 ml) Thionylchlorid wird unter Röhren eine h auf 90° C erhitzt. Der gekühlten Mischung werden unter Röhren 200 ml Cyclohexan/Petroläther (1:2) zugesetzt, um das gebildete Äthyl-4-anilino-5-chlorcarbonyl-3-nitrobenzoat auszufällen. Nach Kühlen in einem Kühlschrank wird das Produkt durch Absaugen abgetrennt, mit Petroläther gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Verbindung hat einen Fp. von 116 - 120° C.

F) Äthyl-4-anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoat.

24 g Äthyl-4-anilino-5-chlorcarbonyl-3-nitrobenzoat werden in einzelnen Portionen zu 200 ml einer eisgekühlten und kräftig gerührten 25 %igen wässerigen Ammoniaklösung zugesetzt. Das Röhren wird 1 bis 2 h fortgesetzt. Rohes Äthyl-4-anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoat wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und unter Röhren mit 400 ml siedendem Äthanol (99 %) extrahiert. Der Extrakt wird mit 400 ml Wasser verdünnt. Die Verbindung kristallisiert beim Abkühlen aus. Sie hat einen Fp. von 201 - 202° C (Zers.).

G) 4-Anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoesäure.

Eine Suspension von 6,5 g Äthyl-4-anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoat in 150 ml Wasser mit einem Gehalt von 20 ml wässriger n-Natriumhydroxydlösung und 10 ml Äthanol wird eine h

unter Röhren unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Essigsäure zugesetzt, um 4-Anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoësäure auszufällen, die durch Absaugen abgetrennt wird. Nach Umkristallisieren aus Essigsäure/Wasser hat die Verbindung einen Fp. von 273 - 274° C (Zers.).

H) 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure.

6 g 4-Anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoësäure werden in 20 ml n-Natriumhydroxydlösung und 200 ml Wasser gelöst und nach Zusatz eines Palladium-Kohle-Katalysators (0,5 g Katalysator mit einem Gehalt von 10 % Pd) hydriert. Sobald die Wasserstoffaufnahme vernachlässigbar geworden ist, wird der Katalysator durch Filtrieren abgetrennt und die 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure aus dem Filtrat durch Zusatz von Essigsäure bis pH 4 bis 3 ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol hat die Verbindung einen Fp. von 251 bis 252° C (Zers.).

Beispiel 2: Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat.

A) 4-Anilino-5-nitroisophthalsäure.

Eine Mischung von 77 g Diäthyl-4-anilino-5-nitroisophthalat, 450 ml n-Natriumhydroxyd und 800 ml Wasser wird unter Röhren unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung vorliegt. Die 4-Anilino-5-nitroisophthalsäure wird durch Zusatz von 4n-Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus 50 %igem wässrigem Äthanol und Trocknen hat die Verbindung einen Fp. von 284° C (Zers.).

B) Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat.

Einer schwach erwärmt Lösung von 10 g 4-Anilino-5-nitroisophthalsäure in 250 ml Äthanol von 99,9 % wird eine gesättig-

44

te Lösung von gasförmigem Chlorwasserstoff in 99,9 %igem Äthanol (200 ml) zugesetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 16 h lang stehengelassen. Dann wird das ausgefallene Äthyl-4-anilino-5-carboxy-3-nitrobenzoat durch Absaugen abgetrennt. Die Verbindung hat einen Fp. von 273 - 274° C (Zers.).

Beispiel 3: 3-Amino-4-anilino-5-methylcarbamyl-benzoesäure.

A) Äthyl-4-anilino-5-methylcarbamyl-3-nitrobenzoat.

Durch Ersatz der gemäß Beispiel 1 F) verwendeten 25 %igen wässrigeren Ammoniaklösung durch eine 35 %ige wässrige Lösung von Methylamin wird die erwähnte Verbindung mit einem Fp. von 161,5 - 163° C (Zers.) nach Umkristallisieren aus Äthanol erhalten.

B) 4-Anilino-5-methylcarbamyl-3-nitrobenzoesäure.

Wenn Äthyl-4-anilino-5-methylcarbamyl-3-nitrobenzoat an Stelle des bei der Arbeitsweise gemäß Beispiel 1 G) verwendeten Äthyl-4-anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoats eingesetzt und die Zeit des Erhitzens unter Rückfluß auf 45 min vermindert wird, wird die oben erwähnte Verbindung nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser mit einem Fp. von 164 - 166° C (Zers.) erhalten. Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Wasser.

C) 3-Amino-4-anilino-5-methylcarbamyl-benzoesäure.

Bei Verwendung von 4-Anilino-5-methylcarbamyl-3-nitrobenzoesäure an Stelle von 4-Anilino-5-carbamyl-3-nitrobenzoesäure bei der Verfahrensweise gemäß Beispiel 1 H) wird die angeführte Verbindung nach Umkristallisieren aus Äthanol (99,9 %) und Trocknen im Hochvakuum bei 80° C während 16 h mit einem Fp. von 250 - 250,5° C (Zers.) gewonnen.

Beispiel 4: 3-Amino-4-anilino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure.

A) Äthyl-4-anilino-5-dimethylcarbamyl-3-nitrobenzoat.

Diese Verbindung wird in Form eines Monohydrats mit einem Fp. von 99 bis 103° C (Zers.) bei Verwendung einer 40 %igen wässerigen Lösung von Dimethylamin an Stelle der gemäß Beispiel 1 F) eingesetzten 25 %igen wässerigen Ammoniaklösung nach Umkristallisieren aus Äthanol erhalten.

B) 4-Anilino-5-dimethylcarbamyl-3-nitrobenzoësäure.

Bei Verwendung von Äthyl-4-anilino-3-dimethylcarbamyl-5-nitrobenzoat an Stelle von Äthyl-4-anilino-3-carbamyl-5-nitrobenzoat bei der Verfahrensweise nach Beispiel 1 G) und Verminderung der Zeit des Erhitzens unter Rückfluß auf 15 min wird die oben erwähnte Verbindung nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol mit Fp. $251 - 252^{\circ}$ C (Zers.) erhalten.

C) 3-Amino-4-anilino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure.

Einer Suspension von 6,7 g 4-Anilino-5-dimethylcarbamyl-3-nitrobenzoësäure in 170 ml konz. Chlorwasserstoffsäure werden unter Kühlen und Rühren 30 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugesetzt. Die ausgefallenen Zinksalze werden durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wird bis zum Vorliegen eines pH-Wertes von 2 bis 3 mit 6n-Natriumhydroxydlösung versetzt. Nach Kühlen in einem Kühlschrank wird die auskristallisierte 3-Amino-4-anilino-5-dimethylbenzoësäure abfiltriert. Die rohe Verbindung wird in einer Natriumhydrogenkarbonatlösung gelöst, mit Dicalcite und Holzkohle behandelt und durch Zusatz von Essigsäure zu dem Filtrat ausgefällt. Nach Abtrennen und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser hat die Verbindung einen Fp. von $247,5 - 248,5^{\circ}$ C.

Beispiel 5: 4-Anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoësäure.

A) Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoat.

Einer Suspension von 1,35 g 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure in 20 ml abs. Äthanol werden 2,5 Äquivalente Benzylbromid zugesetzt. Die Mischung wird gerührt und unter Rückfluß erhitzt, wobei dieses Erhitzen noch einige Stunden nach Vorliegen einer Lösung fortgesetzt wird. Während der Umsetzung wird zusätzliches Benzylbromid zugefügt und das Erhitzen unter Rückfluß fortgesetzt. Die Veresterungs- und Benzylierungsreaktion werden mit Hilfe einer Dünnschichtchromatographie überwacht. Erforderlichenfalls wird diese Vorgangsweise mehrmals wiederholt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoat durch Filtrieren isoliert. Es hat nach Umkristallisieren aus 99 %igem Äthanol einen Fp. von 201 bis 203° C.

B) 4-Anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoësäure.

Eine Suspension von 1,7 g Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoat in 50 ml 50 %igem wässrigem Äthanol mit einem Gehalt von n-Natriumhydroxyd (1 Äquivalent) wird unter Rühren 2 h lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die gebildete 4-Anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoësäure durch Zusatz von Essigsäure ausgefällt, abgetrennt und aus Isobutanol umkristallisiert. Fp. 272 - 274° C (Zers.).

Beispiel 6: 4-Anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoësäure.

A) n-Butyl-4-anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoat.

Eine Mischung von 2,45 g 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure, 37 ml n-Butanol und 6,1 ml n-Butyljodid wird einen

Tag lang unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 0,5 ml n-Butyljodid zugesetzt und das Erhitzen und Rühren wird drei Tage lang fortgesetzt. Der Zusatz von n-Butyljodid wird wiederholt und dann wird noch einen weiteren Tag erhitzt und gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 150 ml siedendem Cyclohexan extrahiert. Beim Abkühlen kristallisiert n-Butyl-4-anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoat aus. Die Verbindung hat nach Umkristallisieren aus Cyclohexan einen Fp. von 143° C. Die Verbindung kristallisiert mit 1/4 Mol Cyclohexan.

B) 4-Anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoesäure.

Einer Suspension von 0,55 g n-Butyl-4-anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoat in 10 ml Wasser mit einem Gehalt von n-Natriumhydroxyd (1 Äquivalent) und 2 ml Äthanol wird unter Rühren unter Rückfluß 45 min erhitzt. Nach Abkühlen wird die gebildete 4-Anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoesäure durch Zusatz von Essigsäure ausgefällt, abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 260 - 261° C (Zers.).

Beispiel 7: 4-Anilino-3-benzylamino-5-methylcarbamylbenzoësäure.

A) Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-methylcarbamylbenzoat.

Bei Verwendung von 3-Amino-4-anilino-5-methylcarbamylbenzoësäure an Stelle von 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoesäure bei der Arbeitsweise gemäß Beispiel 5 A) wird die oben erwähnte Verbindung mit einem Fp. von 140,5 - 142° C nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol erhalten.

B) 4-Anilino-3-benzylamino-5-methylcarbamylbenzoësäure.

Wenn Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-methylcarbamylbenzoat statt n-Butyl-4-anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoat bei dem Verfahren gemäß Beispiel 6 B) eingesetzt und die Zeit des Erhitzen unter Rückfluß auf 1 h verlängert wird, wird die oben erwähnte Verbindung mit Fp. 279 - 281° C (Zers.) nach Umkristallisieren aus Essigsäure/Wasser gewonnen.

Beispiel 8: 4-Anilino-3-benzylamino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure.

A) Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-dimethylcarbamylbenzoat.

Bei Verwendung von 3-Amino-4-anilino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure statt 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure bei dem in Beispiel 5 A) beschriebenen Verfahren wird die oben angeführte Verbindung nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol mit Fp. 162 - 163° C erhalten.

B) 4-Anilino-3-benzylamino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure.

Durch Einsatz von Äthyl-4-anilino-3-benzylamino-5-dimethylcarbamylbenzoat statt n-Butyl-4-anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoat bei dem Verfahren nach Beispiel 6 B) und Verlängerung der Zeit des Erhitzen unter Rückfluß auf 1,5 h wird die oben erwähnte Verbindung nach Umkristallisieren aus Äthanol mit einem Fp. von 254 - 254,5° C (Zers.) erhalten.

Beispiel 9: 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzosäure.

A) 5-Nitro-4-phenylthioisophthalsäure.

24,6 g 4-Chlor-5-nitroisophthalsäure werden in 300 ml

n-Natriumhydrogenkarbonat gelöst und die Lösung wird mit 11 g Thiophenol versetzt. Die Mischung wird unter Röhren 3,5 h auf einer Temperatur von etwa 85° C gehalten. Nach Abkühlen wird durch Zusatz von konz. Chlorwasserstoffsäure 5-Nitro-4-phenylthioisophthalsäure ausgefällt. Die Verbindung wird aus wässrigem Äthanol kristallisiert und dadurch in Form eines Monohydrats mit einem Fp. von 235 - 236° C gewonnen.

B) 5-Amino-4-phenylthioisophthalsäure.

Einer Lösung von 25 g 5-Nitro-4-phenylthioisophthalsäure in 300 ml wässrigem Ammoniak mit einem Gehalt von 12,5 % NH₃ werden 150 g einer Lösung von Ferrosulfat (FeSO₄.7H₂O) in heißem Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung wird auf einem Wasserbad 30 min erhitzt. Nach Zusatz eines Filterhilfsmittels wird die Mischung filtriert und der Filterkuchen zweimal mit heißem Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat wird durch Zusatz von konz. Chlorwasserstoffsäure bis zum Vorliegen eines pH-Wertes von 2 5-Amino-4-phenylthioisophthalsäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 235 - 236° C erhalten.

C) Diäthyl-3-benzylamino-4-phenylthioisophthalat.

Eine Mischung von 15 g 5-Amino-4-phenylthioisophthalsäure, 25 g Benzylbromid und 300 ml trockenem Äthanol wird unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Erhitzen unter Rückfluß wird zwei Tage lang fortgesetzt, wobei nach 6,30 und 36 h zusätzlich jeweils 7,5 ml Benzylbromid zugesetzt werden. Dann wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 1 l Diäthyläther verrieben, wobei rohes Diäthyl-5-benzylamino-4-

20

phenylthioisophthalat-Hydrobromid ausgefällt wird. Das Salz wird abgesaugt und mit Diäthyläther gewaschen. Aus diesem Salz wird durch Rühren in 350 ml 0,5 n-Natriumhydrogenkarbonatlösung während 18 h bei Raumtemperatur der freie Benzylaminodiester freigesetzt. Das Diäthyl-5-benzylamino-4-phenylthioisophthalat wird durch Absaugen abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Verbindung wird mit einem Fp. von 60° C erhalten.

D) 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure.

Eine Lösung von 4,36 g Diäthyl-5-benzylamino-4-phenylthioisophthalat in 50 ml Äthanol wird mit n-Natriumhydroxyd versetzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf einem Wasserbad 45 min erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand neuerlich in einer Mischung von 25 ml Diäthyläther und 25 ml Wasser gelöst. Aus der wässerigen Schicht wird 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure durch Zusatz von 10 ml n-Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Fetroläther wird die Verbindung mit einem Fp. von 170 - 171° C gewonnen.

Beispiel 10: 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenylthiobenzoësäure.

Eine Lösung von 0,6 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure in 15 ml wässrigem Ammoniak mit einem Gehalt von 25 % NH₃ wird 15 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das ausgefallene Ammoniumsalz von 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenylthiobenzoësäure wird durch Filtrieren abgetrennt und mit wässrigem Ammoniak gewaschen. Das Salz wird in 65 ml heißem Wasser gelöst und die Säure durch Zusatz von n-Chlorwasserstoff-

2248596

säure bis pH 2 freigesetzt. Die Verbindung hat einen Fp. von 229 - 230° C.

Beispiel 11: 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure.

Eine Lösung von 0,4 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure in 8 ml wässrigem Methylamin mit einem Gehalt von 35 % CH_3NH_2 wird 3 Tage lang stehengelassen. Dann wird das überschüssige Methylamin abdestilliert und nach Zusatz von 20 ml Wasser 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure durch Zusatz von 4n-Chlorwasserstoffsäure bis zum Vorliegen eines pH-Wertes von 2 ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 250 - 252° C gewonnen.

Beispiel 12: 3-Benzylamino-5-äthylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure.

Eine Lösung von 0,5 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure in 5 ml wässrigem Äthylamin mit einem Gehalt von 70 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ wird 4 Wochen lang stehengelassen. Dann wird überschüssiges Äthylamin abdestilliert und durch Zusatz von n-Chlorwasserstoffsäure 4-Benzylamino-5-äthylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 225 - 226° C erhalten.

Beispiel 13: 3-Benzylamino-5-(β -hydroxyäthylcarbamyl)-4-phenylthiobenzoësäure.

Eine Mischung von 0,5 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-

phenylthiobenzoësäure und 5 ml Äthanolamin wird 20 h lang bei einer Temperatur von 125 bis 130° C stehengelassen. Nach Abkühlen werden 5 ml Äthanol und 20 ml Wasser zugesetzt und 3-Benzylamino-5-(β -hydroxyäthylcarbamyl)-4-phenylthiobenzoësäure wird durch Zusatz von 4n-Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 236 - 237° C erhalten.

Beispiel 14: 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure.

A) 4-p-Chlorphenylthio-5-nitroisophthalsäure.

Eine Mischung von 21,3 g 4-Chlor-5-nitroisophthalsäure, 7,5 g p-Chlorthiophenol und n-Natriumhydrogenkarbonat wird 80 h auf einer Temperatur von 85° C gehalten. Nach Abkühlen wird die gebildete 4-p-Chlorphenylthio-5-nitroisophthalsäure durch Zusatz von konz. Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Nach Abtrennung und Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 253° C (Zers.) gewonnen.

B) 5-Amino-4-p-chlorphenylthioisophthalsäure.

Wenn bei der in Beispiel 9 B) beschriebenen Arbeitsweise 4-p-Chlorphenylthionitroisophthalsäure an Stelle von 5-Nitro-4-phenylthioisophthalsäure verwendet wird, wird 5-Amino-4-p-chlorphenylthioisophthalsäure mit einem Fp. von 235 - 236° C erhalten.

C) Diäthyl-5-benzylamino-4-(p-chlorphenylthio)-isophthalat.

Eine Mischung von 6,5 g 5-Amino-4-(p-chlorphenylthio)-isophthalsäure, 5,5 ml Benzylbromid und 100 ml trockenem Äthanol

wird unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Erhitzen unter Rückfluß wird 2 Tage lang fortgesetzt, wobei nach 6, 20 und 36 h zusätzlich jeweils 4 ml Benzylbromid zugesetzt werden. Dann wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit n-Natriumhydrogenkarbonatlösung verrieben. Das ölige Reaktionsprodukt wird mit Diäthyläther extrahiert. Der Auszug wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand durch Zusatz von Petroläther kristallisiert. Es wird die Verbindung Diäthyl-5-benzylamino-4-(p-chlorphenylthio)-isophthalat nach Umkristallisieren aus Äthanol mit einem Fp. von 97° C erhalten.

D) 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-(p-chlorphenylthio)-benzoësäure.

Eine Mischung von 3,5 g Diäthyl-5-benzylamino-4-(p-chlorphenylthio)-isophthalat, 40 ml Äthanol und 7,4 ml n-Natriumhydroxyd wird auf einem Wasserbad 45 min erhitzt. Das Äthanol wird im Vakuum abdestilliert und dann werden 50 ml Wasser zugesetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Natriumsalz von 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-(p-chlorphenylthio)-benzoësäure. Das Salz wird abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen und aus 25 ml Wasser umkristallisiert. Das Natriumsalz wird in heißem Wasser wieder gelöst und durch Zusatz von n-Chlorwasserstoffsäure bis pH 2 wird 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-(p-chlorphenylthio)-benzoësäure ausgefällt. Die Verbindung wird mit einem Fp. von 182 - 183° C gewonnen.

Beispiel 15: 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure.

Wenn bei der Arbeitsweise nach Beispiel 10 an Stelle von 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure die 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure benutzt wird, wird 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure mit einem Fp. von 253 - 254° C erhalten.

Beispiel 16: 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure.

A) Diäthyl-5-nitro-4-phenoxyisophthalat.

Eine Lösung von 28 g Kaliumphenolat in 80 g Phenol wird bei 90° C unter Rühren mit 60,3 g Diäthyl-4-chlor-5-nitroisophthalat und 0,2 g Kupferpulver versetzt. Nach Rühren während 21 h bei 60° C wird die Reaktionsmischung langsam unter Rühren in 1,4 l Wasser gegossen. Nach weiterem Rühren und Kühlen während einiger Stunden wird das gebildete Diäthyl-5-nitro-4-phenoxyisophthalat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 98 - 99° C erhalten.

B) Diäthyl-5-amino-4-phenoxyisophthalat.

36 g Diäthyl-5-nitro-4-phenoxyisophthalat werden in 1500 ml 99,9 %igem Äthanol suspendiert und nach Zusatz von 3 g eines Palladium-Kohle-Katalysators mit einem Gehalt von 10 % Pd hydriert. Sobald die Wasserstoffaufnahme vernachlässigbar geworden ist, wird der Katalysator abfiltriert und aus dem Filtrat das Diäthyl-5-amino-4-phenoxyisophthalat durch Zusatz von Was-

ser ausgefällt. Nach Kristallisieren in einem Kühlschrank wird die Verbindung durch Absaugen abgetrennt, mit 50 %igem wässerigem Äthanol gewaschen und aus 60 %igem wässrigerem Äthanol umkristallisiert. Sie hat einen Fp. von 73,5 - 75° C.

C) Diäthyl-5-benzylamino-4-phenoxyisophthalat.

Wenn bei der Arbeitsweise gemäß Beispiel 9 C) 5-Amino-4-phenylthioisophthalsäure durch Diäthyl-5-amino-4-phenoxyisophthalat ersetzt und die Menge des verwendeten Diäethyläthers auf 150 ml verringert wird, wird die Verbindung Diäthyl-5-benzylamino-4-phenoxyisophthalat mit Fp. 63 - 65° C gewonnen.

D) 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure.

Bei Ersatz von Diäthyl-5-benzylamino-4-phenylthioisophthalat durch 4,2 g Diäthyl-5-benzylamino-4-phenoxyisophthalat bei dem Verfahren gemäß Beispiel 9 D) und Umkristallisieren des Rohproduktes aus wässrigerem Äthanol und Aceton/Petroläther wird 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure mit Fp. 159 - 160° C gewonnen.

Beispiel 17: 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Beim Verfahren gemäß Beispiel 10 werden an Stelle von 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure 0,6 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure verwendet und dabei 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure mit einem Fp. von 245 - 247° C nach Trocknen im Vakuum erhalten.

Beispiel 18: 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Bei Ersatz von 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure bei der in Beispiel 11 beschriebenen Verfahrensweise durch 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure wird 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure mit Fp. 252 - 254° C gewonnen.

Beispiel 19: 3-Benzylamino-4-phenoxy-5-propylcarbamylbenzoësäure.

Eine Mischung von 0,5 g 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure und 10 ml n-Propylamin wird 10 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Propylamin wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 25 ml heißem Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit entfärbend wirkender Kohle behandelt und filtriert. Aus dem noch heißen Filtrat wird durch Zusatz von n-Chlorwasserstoffsaure bis zum Vorliegen eines pH-Wertes von 2 3-Benzylamino-4-phenoxy-5-propylcarbamylbenzoësäure ausgefällt. Die Verbindung wird abgesaugt und hat nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol und Trocknen einen Fp. von 217 - 218° C.

Beispiel 20: 3-Benzylamino-5-n-butylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Wenn bei dem Verfahren gemäß Beispiel 19 an Stelle von n-Propylamin 5 ml n-Butylamin verwendet werden und die Reaktionszeit auf 3 Tage herabgesetzt wird, wird 3-Benzylamino-5-n-butylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure mit einem Fp. von 199 - 200,5° C gewonnen.

Beispiel 21: 3-Benzylamino-5-(2-methoxyäthylcarbamyl)-4-phenoxybenzoësäure.

Wenn bei der in Beispiel 19 beschriebenen Arbeitsweise statt n-Propylamin 2-Methoxyäthylamin eingesetzt wird, wird 3-Benzylamino-5-(2-methoxyäthylcarbamyl)-4-phenoxybenzoësäure mit Fp. 164 - 166° C erhalten.

Beispiel 22: 3-Amino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

A) 3-Amino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure.

10 g Diäthyl-5-amino-4-phenoxyisophthalat werden unter Erwärmen in 75 ml 99,9 %igem Äthanol gelöst und im Verlauf von 1/2 h werden unter kräftigem Rühren 2 g einer 88 %igen Lösung von Kaliumhydroxyd in 25 ml 99,9 %igem Äthanol zugesetzt. Dann wird die Reaktionsmischung unter Rühren 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das überschüssige Ausgangsmaterial durch Zusatz von Wasser ausgefällt und nach Stehenlassen in einem Kühlschrank durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird durch Zusatz von Essigsäure auf einen pH-Wert von 3 gebracht und die ausgefallene 3-Amino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure wird durch Absaugen abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus wässrigerem Äthanol hat die Verbindung einen Fp. von 171,5 - 172,5° C.

B) 3-Amino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Eine Lösung von 3 g 3-Amino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure in 50 ml einer 25 %igen wässrigen Ammoniaklösung wird bei Raumtemperatur 8 Tage lang im Dunkeln stehengelassen. Dann wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingedampft

und der Rückstand in 50 ml Essigsäure gelöst. Bei Zusatz von 50 ml Wasser zu der Lösung kristallisiert beim Kühlen die gebildete 3-Amino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure aus. Nach Absaugen und Umkristallisieren aus 50 %igem wässrigerem Äthanol hat die Verbindung einen Fp. von 249 - 250° C (Zers.).

Beispiel 23: 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Eine Lösung von 6 g 3-Amino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure in 100 ml wässrigerem Methylamin mit einem Gehalt von 55 % CH_3NH_2 wird bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 100 ml 50 %iger wässriger Essigsäure behandelt, die ausgefallene 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure durch Absaugen abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus wässrigerem Äthanol hat die Verbindung einen Fp. von 209 - 209,5° C.

Beispiel 24: 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure.

Einer Suspension von 1,8 g 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure in 100 ml Essigsäure werden 0,73 g Benzaldehyd zugesetzt. Nach Zusatz von 80 mg Platinoxyd und einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfosäure wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1,1 at so lange hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme vernachlässigbar ist. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt, wobei 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenoxy-

benzoësäure ausgefällt wird. Die Verbindung wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser wird sie mit einem Fp. von 253 - 255,5° C (Zers.) erhalten.

Beispiel 25: 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-p-toloxibenzoësäure.

A) Diäthyl-5-nitro-4-p-toloxoisophthalat.

Eine Mischung von 1,6 g Kalium-p-kresolat und 9 g p-kresol wird portionsweise bei 90° C mit Diäthyl-4-chlor-5-nitroisophthalat versetzt. Nach Zusatz von 0,02 g Kupferpulver wird die Reaktionsmischung 26 h bei 60° C gerührt. Die erhaltene Schmelze wird in 100,5 ml n-Kaliumhydroxydösung gegossen. Nach Röhren und kühlen wird sie zweimal mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Der organische Auszug wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit wässrigem Äthanol versetzt, um eine Kristallisation zu bewirken. Das Diäthyl-5-nitro-4-p-toloxoisophthalat wird abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Verbindung wird mit einem Fp. von 57 - 59° C erhalten.

B) Diäthyl-5-amino-4-p-toloxoisophthalat.

Wenn bei dem Verfahren gemäß Beispiel 16 B) statt der Lösung von Diäthyl-5-nitro-4-phenoxyisophthalat in Äthanol eine Lösung von 37,3 g Diäthyl-5-nitro-4-p-toloxoisophthalat in 250 ml Essigsäure verwendet wird, wird Diäthyl-5-amino-4-p-toloxoisophthalat mit einem Fp. von 80 - 82° C gewonnen.

C) 3-Amino-5-carbäthoxy-4-p-toloxibenzoësäure.

Bei Ersatz von Diäthyl-5-benzylamino-4-phenylthioisophthalat

phthalat, Äthanol und Natriumhydroxyd bei dem Verfahren genauer
Beispiel 9 D) durch 10,3 g Diethyl-*β*-amino-4-*p*-toloxyisophthalat
150 ml Äthanol und 30 ml n-Natriumhydroxyd wird *β*-Amino-5-carbo-
äthoxy-4-*p*-toloxybenzoësäure erhalten. Fp. 172 - 173,5° C.

D) *β*-Amino-5-methylcarbamyl-4-*p*-toloxybenzoësäure.

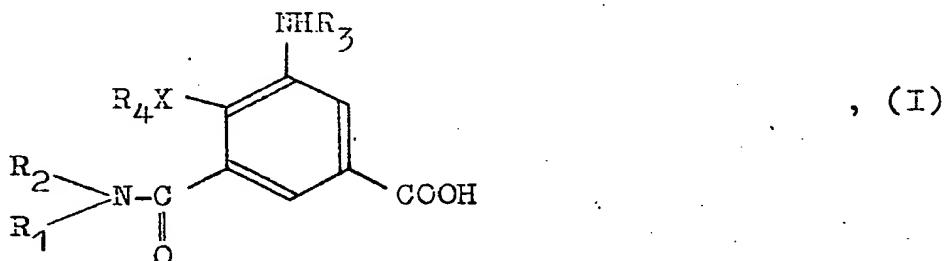
Eine Mischung von 1,75 g *β*-Amino-5-carboäthoxy-4-*p*-toloxy-
benzoësäure und 17,5 ml wässrigerem Methylamin mit einem Gehalt
von 35 % Methylamin wird CO₂ lang stehen gelassen. Überchüssiges
Methylamin wird abdestilliert und durch Zusatz von n-Chlor-
wasserstoffsäure bis pH 3 wird *β*-Amino-5-methylcarbamyl-4-*p*-
toloxybenzoësäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus wässe-
rigem Äthanol wird die Verbindung mit einem Fp. von 222 - 223,5°
C gewonnen.

Beispiel 26: *β*-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-*p*-toloxy-
benzoësäure.

Eine Suspension von 0,45 g *β*-Amino-4-methylcarbamyl-4-*p*-
toloxybenzoësäure in 15 ml Wasser wird durch Zusatz von 2n-
Natriumhydroxydlösung auf einen pH-Wert von 7,5 gebracht. Die
erhaltene Lösung wird mit 0,26 g Benzylbromid versetzt und der
pH-Wert wird unter Rühren durch automatische Titration mit Na-
triumhydroxyd auf 7,5 gehalten. Sobald der Verbrauch an Base
vernachlässigbar geworden ist, wird n-Chlorwasserstoffsäure
bis zum Vorliegen eines pH-Wertes von 2 zugesetzt, um *β*-Benzyl-
amino-5-methylcarbamyl-4-*p*-toloxybenzoësäure auszufällen. Nach
Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol und Trocknen im Vakuum
wird die Verbindung mit einem Fp. von 261 - 263° C erhalten.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X -O-, -S- oder -NH- und R₁ Wasserstoff oder eine aliphatische Gruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R₂ und R₃ gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Gruppen mit einem bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine aryl- oder heterocyclisch-substituierte aliphatische Gruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, wobei R₂ auch für Wasserstoff stehen kann, und R₄ einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest bedeutet, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

2. 4-Anilino-3-benzylamino-5-carbamylbenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

3. 4-Anilino-3-benzylamino-5-methylcarbamylbenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

4. 4-Anilino-3-n-butylamino-5-carbamylbenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

5. 4-Anilino-3-benzylamino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

6. 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenylthiobenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

7. 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

8. 3-Benzylamino-5-äthylcarbamyl-4-phenylthiobenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

9. 3-Benzylamino-5-(β -hydroxyäthylcarbamyl)-4-phenylthiobenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

10. 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

11. 3-Benzylamino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

12. 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

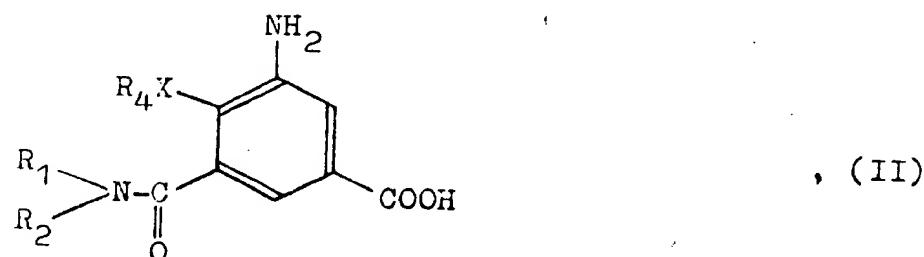
13. 3-Benzylamino-4-phenoxy-5-propylcarbamylbenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

14. 3-Benzylamino-5-n-butylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

15. 3-Benzylamino-5-(2-methoxyäthylcarbamyl)-4-phenoxybenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

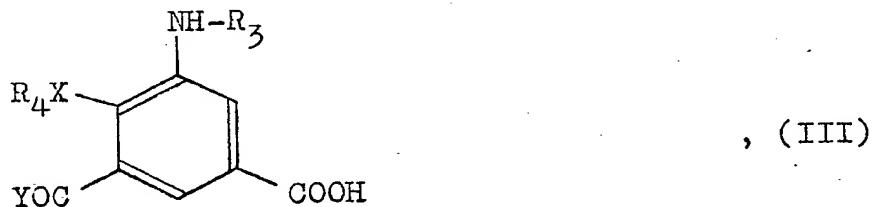
16. 3-Benzylamino-5-methylcarbamyl-4-p-toloxymethoxybenzoësäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel

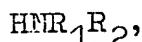


in der X, R₁, R₂ und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder ein Ester einer solchen Verbindung einer Alkylierung unterworfen wird.

18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



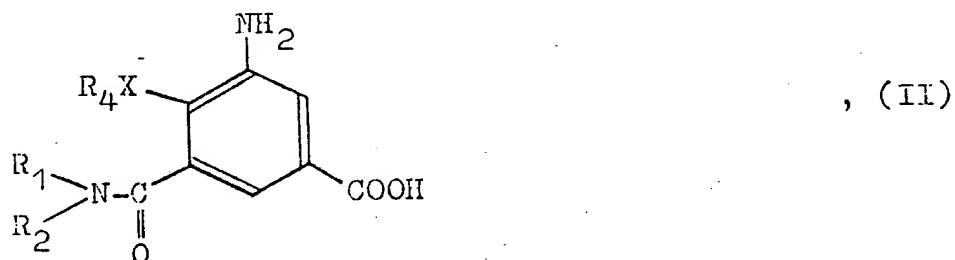
in der R₃, R₄ und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und -COY eine von einer Carboxylgruppe abgeleitete reaktionsfähige Gruppe darstellt, oder ein Ester dieser Verbindung mit einem Amin der Formel



in der R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

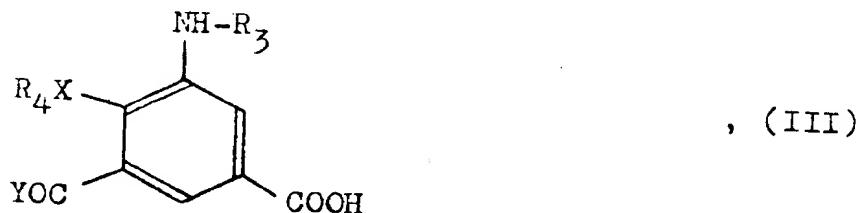
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III verwendet wird, in der die -COY-Gruppe für eine Niederalkylestergruppe steht.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X, R₁, R₂ und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder deren Ester.

21. 3-Amino-4-anilino-5-carbamylbenzoësäure.
22. 3-Amino-4-anilino-5-methylcarbamylbenzoësäure.
23. 3-Amino-4-anilino-5-dimethylcarbamylbenzoësäure.
24. 3-Amino-5-carbamyl-4-phenoxybenzoësäure.
25. 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-phenoxybenzoësäure.
26. 3-Amino-5-methylcarbamyl-4-p-toloxylbenzoësäure.
27. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R₃, R₄ und X wie in Anspruch 1 definiert sind und -COY ein reaktionsfähiges Derivat einer Carboxylgruppe darstellt, oder deren Ester.

28. 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenylthiobenzoësäure.
29. 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-p-chlorphenylthiobenzoësäure.
30. 3-Benzylamino-5-carbäthoxy-4-phenoxybenzoësäure.

